

## **Multiple Ticstörung – das Tourette Syndrom (TS)**

### **Komorbidität, Tic-Zwang, Therapie**

Die Ätiopathogenese des Tourette Syndroms ist noch unklar. Eine genetische Beteiligung gilt als erwiesen. Zwillingsuntersuchungen berichten bei eineiigen Zwillingen von einer Konkordanz von 53 % und bei zweieiigen Zwillingen von einer 8 %-igen Konkordanz. Aufgrund der Geschlechtsverteilung (Frauen: Männer = 1:4) wird ein autosomal-dominanter Erbgang mit unterschiedlicher Penetranz für die Geschlechter vermutet. Genetische Koppelungsuntersuchungen (Linkage) erbrachten jedoch bisher keine Hinweise auf einen einzelnen Genlocus. Auf der Neurotransmitterebene wird hauptsächlich eine Beteiligung des dopaminergen (D2), serotonergen (5HT-2) sowie Alpha-2-adrenergen Systems diskutiert.

### **Komorbidität**

Freeman et al. erstellten eine multizentrische Datenbank, in der die Klinik und Komorbidität von 3500 TS-Patienten untersucht wurden. Im wesentlichen zeigen diese Daten gute Übereinstimmung mit früher erhobenen Befunden und sind in der folgenden Zusammenstellung mit einbezogen. Dieser Untersuchung zufolge weisen nur etwa 11-12 % der TS-Patienten keine Assoziation mit weiteren psychiatrischen Störungen auf.

### ***Tics und Zwangsstörungen***

Bereits Meige und Feinde, erkannten 1903, dass die Häufigkeit, mit der Tics und Zwänge gemeinsam auftreten, nicht nur zufällig sein könne. Zwischen 30 und 65 % der Patienten mit TS leiden an Zwangsstörungen.

Komplexe motorische Tics weisen häufig phänomenologische Ähnlichkeiten zu Zwangshandlungen auf und sind nicht immer eindeutig von diesen abzugrenzen: Repetitive komplexe Bewegungen, wie z.B. Zupfen am Bart, könnten sowohl als komplexer motorischer Tic als auch als Zwangshandlung klassifiziert werden. *Moll et Rothenberger* beschrieben ein Symptomkontinuum zwischen Tics und Zwängen. Die beiden Autoren ordnen zweckorientierte Bewegungen den Zwangsphänomenen zu, und Bewegungen, die eher durch die betroffene Muskelgruppe definiert sind, den komplexen motorischen Tics. Zwangshandlungen treten häufig

als Reaktion auf Zwangsgedanken auf, die Angst oder Unbehagen erzeugen, und zielen darauf ab, diese zu reduzieren.

Es wurde vorgeschlagen, dass Zwangsstörungen, die bei TS-Patienten auftreten, als integraler Teil des symptomatischen Spektrums der Grunderkrankung und nicht als separate Erkrankung im Sinne einer Komorbidität verstanden werden sollten .

### ***Weitere assoziierte Störungen***

Vor allem Kinder mit TS leiden häufig unter Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsstörungen und Impulsivität. Etwa 50-75 % der Patienten erfüllen die Kriterien für das hyperkinetische Syndrom (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD). Die Symptome des hyperkinetischen Syndroms manifestieren sich üblicherweise 2-3 Jahre vor dem Auftreten von Tics und sind häufiger bei Patienten mit schweren Tic-Störungen. Umgekehrt leiden 50% der Kinder mit hyperkinetischem Syndrom unter Tics oder haben Tics in der Familienanamnese.

Lernschwierigkeiten wurden bei etwa 24% der TS-Kinder festgestellt. Diese könnten aber zum Teil auf die Komorbidität mit anderen Störungen wie dem hyperkinetischen Syndrom und Zwangsstörungen zurückzuführen sein, die sich negativ auf die Testleistung auswirken.

In kontrollierten Studien wurde aufgezeigt, dass TS Patienten häufiger an Angststörungen und affektiven Störungen leiden als gesunde Kontrollpersonen. In einer retrospektiven Studie wiesen 19 % der TS-Patienten Angststörungen auf. Panikattacken kommen bei TS-Patienten signifikant häufiger vor (in 33%) als bei gesunden Kontrollen .

Weiterhin kommen Schlafstörungen wie Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Schlafreden, Alpträume, Somnambulismus und Enuresis nocturna bei TS-Patienten häufig vor. Schlafstörungen scheinen unter den TS-Patienten in jenen mit ADHD und Zwangsstörungen am häufigsten zu sein.

Auch fehlende Aggressionskontrolle (10-37%) und selbstverletzendes Verhalten (14-33%) wurde bei TS-Patienten häufig beobachtet .

Neuerdings wurde auch Komorbidität mit dem Restless Legs Syndrom (RLS) beschrieben

Die häufigsten mit dem TS assoziierten Störungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Komorbidität des TS

Störung	Häufigkeit	Literatur	Anmerkungen
Zwangsstörungen	30-65%	Apter et al., 1993 Freeman et al., 2000 Comings et Comings, 1985 Frankel et al., 1996 Hanna et al., 1999	Nicht immer eindeutig von komplexen motorischen Tics abzugrenzen. Gemeinsame Genetische Ätiologie
ADHD	50-75%	Comings et Comings 1985, 1987; Freeman et al., 2000 Shapiro et al., 1988 Spencer et al., 1995	
Lernschwierigkeiten	23-24%	Caine et al., 1988 Freeman et al., 2000	z.T. durch ADHD bedingt; außerdem visuell-motorische Teilleistungsstörungen
Affektive Störungen	20-23%	Comings et Comings, 1987 Freeman et al., 2000	
Angststörungen	19%	Coffey et al., 1992 Freeman et al., 2000	
Schlafstörungen	14-26%	Allen et al., 1992 Freeman et al., 2000	
Impulsivität	10-37%	Freeman et al., 2000	
Restless legs syndrom	59%	Lipinsky et al., 1997	

## Therapie des TS

Neuroleptika, die D2-Rezeptoren blockieren, haben sich in der Therapie des TS etabliert. Diese ist aber im Hinblick auf ihre Nebenwirkungen wie Sedierung, Depression, kognitive Einschränkungen und extrapyramidalmotorische Symptome (EPS) unbefriedigend, zumal TS-Patienten für diese Nebenwirkungen relativ anfällig sind.

**Klassische Neuroleptika:**

Haloperidol, das antagonistische Wirkung am Dopamin D2- und am adrenergen alpha-1 Rezeptor zeigt, wurde als erstes Neuroleptikum erfolgreich in der Behandlung des TS eingesetzt. In einer kontrollierten Studie sprachen etwa 80% der TS-Patienten auf Haloperidol an, wobei allerdings Nebenwirkungen ein Problem darstellten.

Pimozid zeigte sich in einer kontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen wirksamer als Haloperidol in der Ticreduktion und verursachte weniger Nebenwirkungen.

**Atypische Neuroleptika:**

Die atypischen Neuroleptika zeigen ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil als die klassischen Neuroleptika und stellen möglicherweise eine neue Behandlungsoption dar. So zeigte Risperidon, ein atypisches Neuroleptikum mit hoher Affinität sowohl zu D2- als auch zu 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, gute Wirksamkeit beim TS in einigen Fallberichten und offenen Pilotstudien .

Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich in einer offenen Pilotstudie die Wirksamkeit von Olanzapin, einem ebenfalls atypischen Neuroleptikum mit antagonistischer Wirkung an Dopamin- (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>) und Serotonin- (5-HT<sub>2A</sub> und 5-HT<sub>2C</sub>) Rezeptoren bei TS-Patienten, die entweder Neuroleptika schlecht vertrugen oder noch nie mit Neuroleptika behandelt worden waren, zeigen.

Allerdings liegen weder für Risperidon noch für Olanzapin kontrollierte Studien vor.

**Andere Behandlungsoptionen:**

Bei etwa einem Viertel der TS-Patienten hat sich Clonidin, ein zentral wirksamer alpha-2 Agonist, der im Gegensatz zu den Neuroleptika keine EPS verursacht, in einer kontrollierten Studie als wirksam erwiesen.

Liegen gleichzeitig TS und Zwangsstörungen mit einem Überwiegen der Ticsymptomatik vor, kann Sulpirid empfohlen werden. Bei Tics und Zwangsstörungen sind auch Kombinationsbehandlungen mit Neuroleptika und SSRIs möglich. Auf Arzneimittelinteraktionen ist sorgfältig zu achten.

Monotherapie mit trizyklischen Antidepressiva wird als therapeutische Option für Patienten mit Tics und ADHD vorgeschlagen. Der Einsatz von Stimulantien wie etwa Methylphenidat, die die etablierte Therapie des ADHD darstellen, wird bei Patienten mit komorbiden Tic-Störungen kontrovers diskutiert.

In einigen Fallberichten wurden Therapieerfolge auch mit Baclofen, einem selektiven GABA-B-Antagonisten, der seine Wirkung präsynaptisch entfaltet, Odansetron, einem selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, mit Pergolid, einem Dopamin-Agonisten mit hoher Affinität zu D<sub>2</sub>-Autorezeptoren und Delta-9-Tetrahydrocannabinol, die Hauptwirkkomponente von Marihuana, berichtet.

Komorbidität mit dem Restless Legs Syndrom scheint ein Prädiktor für das Ansprechen auf Pergolid zu sein. Die therapeutische Wirksamkeit von Pergolid beim TS konnte in einer kontrollierten bestätigt werden.

Ebenso erwies sich intramuskuläre Injektion von Botulinum Toxin als wirksam bezüglich Reduktion der motorischen Tics und der Koprolalie sowie des sensomotorischen Vorgefühls.

Offene Pilotprojekte zeigten, dass Transdermale Applikation von Nikotin mittels Pflaster vor allem in Kombination mit einer neuroleptischen Therapie eine prolongierte Suppression der Tics zu bewirken scheint.

Kontrollierte Studien sind notwendig, um den Stellenwert dieser alternativen Behandlungsverfahren mit anscheinend geringeren Nebenwirkungen zu bestimmen.

Chirurgische Therapiemaßnahmen sind beim TS allenfalls als Ultima Ratio indiziert und haben experimentellen Charakter. Ein eindrucksvoller Fallbericht beschreibt deutliche Besserung der motorischen und vokalen Tics nach bzw. während stereotaktischer Hochfrequenzstimulation in den medianen und rostralen intralaminären Thalamuskernen und im ventralen oralen Thalamuskern.

In der Behandlung des TS sollten multidisziplinäre Therapiestrategien zur Anwendung kommen, um den emotionalen, sozialen und pädagogischen Anforderungen dieses Krankheitsbildes gerecht zu werden. Patienten, die nur unter milden vokalen oder motorischen Tics leiden, benötigen meist keine Pharmakotherapie. Hier ist es meist ausreichend, dem Patienten die Diagnose und den benignen Charakter seiner Erkrankung zu eröffnen. In manchen Fällen hat sich auch Verhaltenstherapie als wirksam erwiesen. Hingegen stellt die adäquate Behandlung eines ausgeprägten TS mit assoziierten Störungen wie OCD und ADHD oft eine therapeutische

Herausforderung dar, zumal Substanzen, die gegen diese assoziierten Störungen wirksam sind, zur Exazerbation der Tics führen können.

**Tabelle 2**  
**Pharmakologische Therapieansätze beim Tourette Syndrom**

Substanzgruppe	Substanz	Status Evaluation	Literatur	Anmerkungen
Neuroleptika	Haloperidol Pimozid	Doppelblinde placebokontrollierte Studien (Haloperidol vs. Pimozid)	Ross u. Moldofsky Sallee et al.	Sallee et al. Pimozid wirksamer und weniger NW als Haloperidol
	Sulpirid	Retrospektive Daten	Roberston et al.,]	Gute Wirksamkeit bei assoziierten Zwangsstörungen
	Risperidon	Offene Pilotprojekte Fallstudien	Van der Linden et al. [ Shulman et al., Bruun u. Budman Stamenkovic et al.	Gute Wirksamkeit, verursacht relativ wenig Sedierung
	Tiaprid	Doppelblinde placebokontrollierte Studie	Eggers et al	
	Olanzapin	Offene Pilotprojekte	Stamenkovic et al.	Gute Wirksamkeit, NW: Sedierung, Gewichtszunahme
$\alpha_2$ -Agonisten	Clonidin	Doppelblinde placebokontrollierte Studie	Leckman et al.	Etwa 25% der Patienten sprechen an
Dopamin- Agonisten	Pergolid	Doppelblinde placebokontrollierte Studie	Gilbert et al.	Hohe Affinität zu präsynaptischen D <sub>2</sub> -Autorezeptoren
Sonstige	Immunglobuline	Offene Pilotprojekte	Perlmutter et al. Allen et al.	Bisher nur an pädiatrischen Populationen untersucht
	Botulinum Toxin	Offene Pilotprojekte Fallstudien	Awaad Kwak et al.	Reduktion des Sensomotorischen Vorgefühls. Auch bei vokalen Tics wirksam
	Nikotin	Offene Pilotprojekte	Dursun et al. Sanberg et al.	Vor allem in Kombination mit Neuroleptika wirksam

GABA <sub>B</sub> -Antagonist	Baclofen	Offenes Pilotprojekt	Awaad	gute Wirksamkeit in dieser Studie
5-HT <sub>3</sub> -Antagonist	Odansetron	Offenes Pilotprojekt	Toren et al.]	bei einem Teil der Patienten wirksam
Cannabinoide	Canabis	Fallstudie	Müller-Vahl et al.]	
Opiate	Naltrexon	Offenes Pilotprojekt	Müller et al	Wirksamkeit zweifelhaft
Antiandrogene	Flutamid	Doppelblinde placebokontrollierte Studie	Peterson et al.	Geringe Wirksamkeit, potentiell schwere NW

### Rückblick und Ausblick

Das TS ist eine meist im Kindesalter auftretende neuropsychiatrische Störung, die eine sehr große Vielfalt an Symptomen aufweist und großen zeitlichen Fluktuationen unterworfen ist. TS-Patienten weisen häufig Komorbidität mit anderen psychiatrischen Störungen, wie Zwangsstörungen, ADHD, Angststörungen und affektiven Störungen auf. Bei manchen Formen des TS und der Zwangsstörungen, die durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A ausgelöst oder aggraviert werden, scheinen autoimmunologische Mechanismen von Bedeutung zusein. Dieser Subtyp des TS bzw. der Zwangsstörungen spricht auf immunmodulatorische Behandlungsstrategien an. Diese haben noch experimentellen Charakter, stellen aber in Fällen, in denen eine Infektassoziation wahrscheinlich ist, eine Alternative für die klassische Behandlung der Tic-Störungen mit Neuroleptika dar. Es gibt bis dato keine etablierte Pharmakotherapie beim TS, wobei Neuroleptika am häufigsten zur Anwendung kommen. Atypische Neuroleptika sind möglicherweise effektiv in der Behandlung des TS und verursachen weniger Nebenwirkungen als klassische Neuroleptika, wobei kontrollierte Studien notwendig sind, um ihren Stellenwert zu bestimmen.

Möglicherweise stellt das TS die gemeinsame Erscheinungsform äthio-pathogenetisch verschiedener Störungen dar, deren Erforschung die Entwicklung zielgerichteter Therapiestrategien ermöglicht.